

**University of Groningen**

## **Action and Function of coagulation FXa on cellular signaling**

Borensztajn, Keren Sarah

**IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.**

*Document Version*

Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*

2009

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Borensztajn, K. S. (2009). *Action and Function of coagulation FXa on cellular signaling*. s.n.

### **Copyright**

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

### **Take-down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

*Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.*

## **Nederlandse Samenvatting**

Naast de bijdrage aan het voorkomen van bloedverlies na een vaatwandbeschadiging, spelen individuele bloedstollingsfactoren een belangrijke rol in de celbiologie. Deze bloedstollingsonafhankelijke rol van stollingsfactoren is voor het eerst beschreven aan het eind van de zeventiger jaren. Trombine, een van de belangrijkste stollingsfactoren, bleek niet alleen een krachtig mitogen voor fibroblasten maar leidde ook tot de migratie van fibroblasten (beide essentiële processen tijdens wondgenezing). Het achterliggende mechanisme waarmee trombine deze directe cellulaire processen bevorderde is pas in de jaren negentig opgehelderd na de identificatie van een trombine receptor. Deze receptor, genaamd protease-geactiveerde receptor-1 (PAR-1), bleek te behoren tot een familie van receptoren gekenmerkt door het feit dat deze 7-transmembraan receptoren worden geactiveerd middels proteolytische splitsing.

Direct na de identificatie van PAR-1 bleek ook het weefselfactor/factor VIIa complex (initiator complex voor de bloedstolling) specifieke cellulaire processen te induceren. Deze processen waren echter niet afhankelijk van PAR-1 maar van een ander familielid van de PAR-receptoren te weten PAR-2. In de hier opvolgende jaren zijn een groot aantal studies beschreven die hebben laten zien dat de cellulaire processen geïnduceerd door trombine-gemedieerde PAR-1 activatie of weefselfactor/FVIIa-gemedieerde PAR-2 activatie een belangrijke rol spelen bij wondgenezing, botontwikkeling maar ook bij kanker, ontsteking en angiogenese.

Op een of andere onduidelijke reden is stollingsfactor Xa, de factor geactiveerd door weefselfactor/FVIIa en verantwoordelijk voor de activatie van trombine, lange tijd beschouwd als een relatief onbelangrijke passieve doorgever van het stollingssignaal. Het is nu echter duidelijk dat FXa weldegelijk belangrijk is en een cruciale rol speelt in de celbiologie. In het onderliggende proefschrift beschrijf ik mijn onderzoek naar de celbiologische eigenschappen van FXa en FVIIa. Naast theoretische verhandelingen over de bestaande literatuur (hoofdstuk 2 en 5) karakteriseer ik het mechanisme van splice-site selectie in FVIIa (hoofdstuk 3) en de activatie van de transcriptiefactor CREB door deze stollingsfactor (hoofdstuk 4). Vervolgens worden een aantal anti-kanker effecten van FX bestudeerd: het moleculair mechanisme van geprogrammeerde celdood door factor X wordt in kaart gebracht (hoofdstuk 6) en de effecten op celmigratie komen aan bod in hoofdstuk 7. Verdere karakterisatie op biochemisch niveau van de effecten van de drie stollingsfactoren door middel van peptide spitstechnologie gebeurt in hoofdstuk 8. De resultaten wezen erop dat stollingsfactoren het herstel van weefsel na beschadiging orkestreren en inderdaad

laten we in hoofdstuk 9 pro-fibrotische effecten zien, terwijl de daarmee geassocieerde angiogenetische response in hoofdstuk 10 aan bod komt. Het proefschrift wordt besloten met een discussie die deze resultaten in breder verband trekt.



---

# Acknowledgements

« Tout est dans la fin »

« Everything is in the end »

(Gerard de Nerval)

Obviously as important as all the content of this book, if not more, I would like to thank all the persons who contributed to all the stages of its conception.

First of all, naturally, my gratefulness goes to my promotees and co-promotor. Ab Jove Principium...As the defense of this thesis takes place in Groningen, I would like first to thank my dutch promotor/co-promotor team, Maikel and Arnold. Trying to describe in a few sentences what I owe to both of you for all this work is very complex. First, another whole book wouldn't be enough to describe all the scientific and life experience I gained since I am in the Netherlands thanks to the two of you. Also, Dutch people are not as demonstrative as French people would be. So I will try to be as dutch as possible. Maikel, thank you for the opportunity you gave me to do this thesis, but also thank you for your very unique, enthusiastic way to conceive research, your passion for knowledge, the support you gave me and your presence and the optimism and efficiency with which you overcame every difficulty. Arnold, your legendary serenity, your unfailing and constant trust and support, in every situation of life, meant a lot to me. I also appreciate greatly the opportunities you gave me, and the freedom with which I could conduct my research. I can't omit to mention you had the difficult task to deal with my very limited skills in english : the result is far to be perfect, but we started from low, and if I am able to write this, it is also thanks to you!

Obviously, I also would like to thank Serge: I had already many occasions to mention you how much I like to work with you. I would like to mention it here once again, and to thank you to have given me the opportunity to go to the Netherlands to realize this work.

Then the Coagulation group: Bubble alias Maarten, my bench little brother, Lois, Karla, Jan Willem, Geerte, with special mention to the inestimable help of Hella and Angelique, our analysts.

I would like also to thank my roommates: the gang of FO: Martijn, Rianne, Jacobien, Ilona, Mark and Ljudmilla, and these of G2: Joppe (and Elvis songs in the culture room), Esmerij, Willemijn, Marcello, Agnieszka, Marleen and Francesca. Thanks for making the hours spent in the lab so happy and light!

Because of my very limited skills in administrative and paper works task, I can affirm that this thesis and its content (including presentation of the results in congresses and articles publication) wouldn't have been possible without the constant patience and terrific efficiency of the supporting team formed by Heleen at the AMC, and Greetje, in Groningen. The same holds true with Hubert, who removed innumerable spells from my computer (I still think it is doomed). Thanks also to Monique to render more accessible to me the mazes of ordering (we are progressing, aren't we?), and to Joost and Marieke for their so precious contribution in mice experiments. Special thank also to Esther who has never given up the idea that I would speak dutch one day.

But the time in the lab wouldn't have been so great without also all the AIO's, post-docs and analysts of the other groups: thanks to all. I have been very happy to share all these years with you!